

平滑筋の神経支配および末梢自律神経節に関する電子顕微鏡的ならびに蛍光顕微鏡的研究

| | |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 著者 | 渡辺 皓 |
| 号 | 44 |
| 発行年 | 1971 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/15764 |

| | |
|-------------|--------------------------------------------------|
| 氏 名（本籍） | わた 渡 なべ 辺 ひろし 皓 |
| 学 位 の 種 類 | 薬 学 博 士 |
| 学 位 記 番 号 | 薬 博 第 4 4 号 |
| 学位授与年月日 | 昭 和 4 7 年 3 月 2 4 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 1 項該当 |
| 研究科専門課程 | 東北大学大学院薬学研究科 （博士課程）薬学専攻 |
| 学 位 論 文 題 目 | 平滑筋の神経支配および末梢自律神経 節に関する電子顕微鏡的ならびに螢光 顕微鏡的研究 |

（主 査）

| | |
|---------------|--------------|
| 論文審査委員 教授 小 澤 | 光 教授 岡 野 定 輔 |
| | 教授 亀 谷 哲 治 |
| | 教授 山 本 敏 行 |

論文内容要旨

自律神経系のシナプス部は神経作用薬の作用点としてもつとも重要な部位であり、この部位のシナプス機構を形態学的に解明することは意義深いものと思われる。本研究は神経-平滑筋接合部、交感神経節および副交感神経節に代表される末梢自律神経系のシナプス機構を形態学的立場からさらに詳しく理解するために、モルモットの精管、下腹神経節および毛様体神経節について電子顕微鏡的ならびに蛍光顕微鏡的観察を行なったものである。

はじめに、モルモット精管についてはこれまでに多くの研究がなされており、これらによると精管平滑筋は自動性をもたず、その活動に神経依存性が強く、筋細胞間の興奮伝達はほとんど行なわれていないことなどから、いわゆる *multiunit type* に属することが証明され、消化管の平滑筋で代表される *visceral type* の平滑筋と区別して考えられるようになった。また精管平滑筋はアドレナリン作働性終末に強く支配されると同時に、コリン作働性神経による支配も受けていることが知られている。しかしこれまでに両者の神経終末が精管の筋層内にどのような比率で分布するかについては、まったく知られていない。このように精管の筋層内にその存在が知られているアドレナリン作働性およびコリン作働性神経の相互関係について、一部の研究者がそれぞれ独立して平滑筋を支配するものと理解している。これに対して Burn ははじめとする研究グループは、アドレナリン作働性終末における *norepinephrine* の放出に *acetylcholine* が関与するとする、いわゆる *Cholinergic link theory* を提唱している。このように、アドレナリン作働性およびコリン作働性神経がいかなる様式で平滑筋を支配するかについては議論が多く、現在でもなおこの問題が明確にされたとはいえない。

一方、交感神経節のシナプス機構に関しては、シナプス伝達に *acetylcholine* が支配的に作用していることを古くから多くの実験結果が証明しているが、*epinephrine* が上頸交感神経節のシナプス伝達を抑制するという *Marrazzi* (1939) の報告以来、シナプス伝達におよぼす *catecholamines* の役割という問題が多く研究者の関心をひくにいたっている。しかしこれらアドレナリン作働性要素の存在と、それがどのようにして興奮伝達に関与するかの機構の解明は、まだ十分に行なわれたとはいえない。

さらに末梢自律神経における興奮伝達機構を理解するうえに、副交感神経節の存在を無視できない。しかし少なくとも哺乳類の副交感神経節に関するかぎり、生理学的にも微細形態学的にもこれまでに得られた知見は多くない。そのなかにあつて毛様体神経節は比較的良好に研究されている。副交感神経節のシナプス伝達は、古典的にはもっぱらコリン作働性終末により行なわれるものと考えられてきた。しかし *Suden et al.* (1951) の薬理学的研究や、*Hamberger et al.* (1965),

Huikuri (1966)らの蛍光顕微鏡的観察の結果から、交感神経節におけると同様アドレナリン作働性要素の関与が示され、シナプス伝達に対する catecholamines の影響という問題があったに副交感神経節においても注目されるようになった。

以上指摘したようなそれぞれのシナプスにおける問題点に関して、著者は次に述べる観点から形態学的に解明しようと試みた。

(1) 精管平滑筋を支配する自律神経を形態学的にコリン作働性神経とアドレナリン作働性神経とを明解に区別し、それぞれの神経終末が筋層内にいかなる比率で分布するかを明らかにする。さらに両者の神経終末の相互関係について考察し、Burn らの Cholinergic link theory に対する形態学的評価を行なう。

(2) 交感神経節のシナプス機構に関しては、モルモットの下腹神経節におけるアドレナリン作働性要素の存在様式を明らかにし、シナプス機構におよぼす影響について考察する。

(3) 副交感神経系に属する毛様体神経節の微細構造を交感神経節の場合と比較観察し、さらにアドレナリン作働性要素の存在の有無を明らかにする。

実 験 方 法

本研究を行なうに際し基本的に重要な問題は、電子顕微鏡下においてアドレナリン作働性神経とコリン作働性神経とを明確に区別する方法である。これは組織を glutaraldehyde と osmium tetroxide を用いて2重固定することにより目的が達成される。また特異的にアドレナリン作働性要素の存在を知るために、Falck et al. (1965)の方法にはば準じて蛍光顕微鏡を用いた組織化学的観察を行なった。さらに毛様体神経節に関しては、アドレナリン作働性要素の発見をより容易にするため、L-dopa および nialamide を前処理した標本についても、正常標本と同様電子顕微鏡的および蛍光顕微鏡的に観察した。

結 果 と 考 察

モルモットの精管は外縦、内輪の2層の平滑筋層をもつ。外縦層においてはアドレナリン作働性終末の支配が圧倒的優位を占め、コリン作働性終末はごく少数存在するにすぎない。これに対して内輪層では多くのコリン作働性終末も観察されるが、アドレナリン作働性終末がさらに多く存在し後者の優位が認められる。比較観察されたマウスの精管でもほぼ同様の所見が得られたが、コリン作働性終末の存在はモルモットに比べてさらに少ない。著者の観察からすると、少なくともモルモットおよびマウスの精管において大多数のアドレナリン作働性終末は、コリン作働性終末から独立して平滑筋を支配するものと推定される。しかしBurnらの提唱する、いわゆる Cholinergic link theory を著者の所見から完全に否定することはできない。また神経-平滑筋接合部において、平滑筋

細胞膜の直下に subsynaptic sac が形成され、これは特異に分化した受容面の存在を暗示している。

下腹神経節内にみられる神経終末は、コリン作働性終末が多数を占め支配の優位さを示している。しかしふたつの異なった型のアドレナリン作働性要素の存在も観察され、シナプス伝達に対する関与が暗示される。そのひとつは、アドレナリン作働性終末が節後神経細胞との間に直接シナプスを形成するもので、この神経終末はおそらく節内の interneuron の軸索か、あるいは節後神経細胞の軸索側枝に由来するものと思われる。この種の神経終末の数はコリン作働性終末に比べ明らかに少なく、かなりの数の神経細胞はアドレナリン作働性神経終末の直接的支配を受けていないと思われる。もうひとつのアドレナリン作働性要素は、大型顆粒小胞を多数ふくんだ細胞で、細胞質内に含有する catecholamines を血液に放出し、一種の神経分泌細胞として機能するものと推測される。この細胞はコリン作働性終末の支配を受けている。またこの細胞は、副腎の髄質細胞と交感神経細胞の中間的な形態的特徴を示す。下腹神経節内において、これらのアドレナリン作働性要素のはたす機能的役割については生理学的にも明確にされていない。

副交感性に属する毛様体神経節の神経細胞核局部が示す微細構造は、他の多くの自律神経節における大きな差違を示さない。節前終末はコリン作働性終末のみで、アドレナリン作働性終末はまったく発見されなかつた。下腹神経節内に認められたような catecholamines を多量にふくむ小型細胞の存在は観察されず、nialamide および L-dopa の前処理によつてもアドレナリン作働性要素の発現をみる事ができなかつた。これらの結果から、モルモットの毛様体神経節におけるシナプス伝達は純粹にコリン作働性機構によつて行なわれるものと考えられる。しかしこれは、副交感神経節における一般的な特徴とは考えにくい。シナプス部にみられる spine 状の小突起は下腹神経節の場合と異なり、神経終末の膨大部に深く進入することなく終末の表面をおおうにすぎない。毛様体神経節細胞は、下腹神経節をふくむ他の多くの交感神経細胞におけると同程度に、細胞質内に大型顆粒小胞をふくんでいる。

結 論

(1) モルモット精管の外縦層に存在する神経終末は大多数がアドレナリン作働性終末で、コリン作働性終末は非常に少ない。内輪層においてもアドレナリン作働性終末が優位であるが、多数のコリン作働性終末も観察される。マウス精管の場合は、モルモットに比べてコリン作働性終末の分布がさらに少ない。

大多数のアドレナリン作働性神経終末は、コリン作働性終末から独立して平滑筋を支配するものと思われる。

(2) 下腹神経節内にみられる節前神経終末は圧倒的にコリン作働性終末が優位であるが、アドレナリン作働性要素もふたつの異なる型で存在する。ひとつは、アドレナリン作働性神経終末であり、コリン作働性終末と同様節後神経細胞に直接シナプスを形成する。他のひとつは、多量の catecholamines を含有する小型の細胞であり、これが神経細胞にシナプス形成することではなく、細胞質突起の末端は毛細血管周辺に達している。前者が直接的であるのに対し、後者は血液を介してより拡散性にシナプス伝達に影響するものと推測される。

(3) 毛様体神経節は微細構造上、他の多くの自律神経細胞と大きな差違を示さない。アドレナリン作働性要素の存在が認められず、モルモット毛様体神経節のシナプス機構は、純粹にコリン作働性終末のみに支配されるものと思われる。しかしこれが副交感神経節における一般的な特徴とは考えにくい。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は電子顕微鏡ならびに蛍光顕微鏡をもちい自律神経支配器官におけるアドレナリン作働性線維とコリン作働性線維を区別する方法を適用して、薬理学的に興味ある標本として精管平滑筋、下腹神経節（交感神経節）および毛様体神経節（副交感神経節）における微細構造を解明したものである。

その内容は3部からなっている。

1. 精管平滑筋における自律神経の支配様式

精管平滑筋を支配する自律神経系を形態学的にアドレナリン作働とコリン作働とに区別し、さらに筋層内における両者の分布比率を明確にしたところ、モルモット精管の外縦層に存在する神経終末は大部分がアドレナリン作働性終末であり、コリン作働性終末は少ない。これに対し内輪層においてもアドレナリン作働性終末が優位ではあるが、相当数のコリン作働性終末の分布も観察される。またマウス精管においてはモルモットの場合に比してコリン作働性の分布がさらに少なくなる。

多くのアドレナリン作働性神経終末はコリン作働性終末と独立して平滑筋を支配している。この点からBurn & Rand の cholinergic-adrenergic link 説は精管においては認めにくい。

2. 交感神経節の微細構造

交感神経節のシナプス機構を明らかにする目的で、モルモット下腹神経節におけるアドレナリン作働性要素の存在様式を検討したが、節前神経終末は圧倒的にコリン作働性が優位であるが、アドレナリン作働性要素も二種の型で存在する。第一は節後神経細胞に直接シナプスを形成する型であり、第二は小型の細胞で多量のカテコールアミンを含有し、シナプスを形成することなく、細胞質突起の末端は毛細血管周辺に達し、おそらくカテコールアミンを毛細血管に分泌すると思われる型である。

3. 副交感神経節の微細構造

毛様体神経節を選びその神経支配に関し、交感神経節の場合と比較検討した。その結果他の多くの自律神経支配器官と差異はなく純粹にコリン作働性神経終末によつて支配されるものと思われ、アドレナリン作働性要素は全く認められない。

以上本論文は薬理学的に重要な標本である精管平滑筋や交感・副交感神経節のアドレナリン作働性とコリン作働性要素の分布についておこなつたきわめてユニークな内容で、学位を授与するに充分価いするものと認める。